

0422051

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

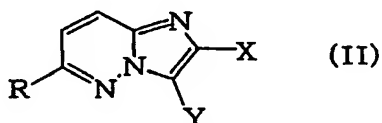
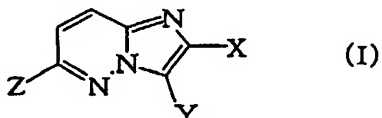
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/011466 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 487/04 2607 番地 8 シティーナ神立 B-1 103 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009003
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 16 日 (16.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-219786 2002 年 7 月 29 日 (29.07.2002) JP
PCT/JP03/00244 2003 年 1 月 15 日 (15.01.2003) JP
特願2003-85617 2003 年 3 月 26 日 (26.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化武田農薬株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA AGRO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-0027 東京都中央区日本橋二丁目 1 3 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田淵 学典 (TABUCHI, Takanori) [JP/JP]; 〒300-2645 茨城県つくば市大字上郷 2698 番地 Ibaraki (JP). 山本 哲寛 (YAMAMOTO, Tetsuhiro) [JP/JP]; 〒302-0004 茨城県取手市取手 2 丁目 19 番地 12 コートヒル取手 412 号 Ibaraki (JP). 梶原 武志 (KAJIWARA, Takeshi) [JP/JP]; 〒315-0052 茨城県新治郡千代田町下稲吉
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PROCESS FOR PRODUCING IMIDAZO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン類の新規な製造法

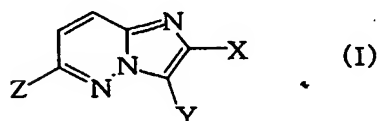


(57) Abstract: A process for easily and inexpensively producing an imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide derivative which has a substituent bonded to the 6-position carbon atom and is represented by the formula (II): (II) (wherein R represents lower alkyl, lower cycloalkyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl), the process comprising reacting an imidazo[1,2-b]pyridazine compound represented by the formula (I): (I) (wherein X represents halogeno or lower alkyl optionally substituted by halogeno; Y represents hydrogen or SO₂N=CH-NR¹R²; and Z represents halogeno or OSO₂R³) with an organometallic compound in the presence of a transition metal catalyst. The derivative is useful as an intermediate for herbicides.

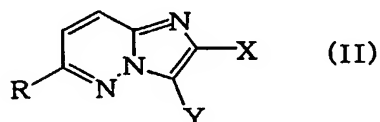


(57) 要約:

式 (I) :



〔式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Yは水素原子または $\text{SO}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^1\text{R}^2$ を、Zはハロゲン原子または OSO_2R^3 を示す。〕で表されるイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン化合物と有機金属化合物を遷移金属触媒の存在下で反応させ、式 (II) :



〔式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す。〕で表される除草剤の合成中間体として有用な、6位に炭素原子を介する置換基を有するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホンアミド誘導体の簡便且つ安価な製造法を提供する。

明 細 書

イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン類の新規な製造法

5 技術分野

本発明は、除草剤として有用な縮合複素環を有するスルホニル尿素系化合物を製造するのに用いられる 6 位に炭素を介する置換基を有するイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを 3-イルスルホンアミドおよびその中間体の新規な製造法に関する。

10

背景技術

15

縮合複素環を有するスルホニル尿素系化合物は、高い除草活性を示し、且つ作物に対する安全性が高い除草剤として知られている（例えば、特公平 5-36439 号公報および特開平 1-139582 号公報参照。）。その中で、縮合複素環がイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環であるスルホニル尿素系化合物は高活性な化合物群の一つであり、特に、本発明者らは、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環の 6 位に炭素原子を介する置換基を有する化合物は従来のスルホニル尿素系除草剤に抵抗性のある雑草に対しても高い除草活性を有することを見出し、特許出願を行った（特願 2003-6756）。イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環の 6 位に炭素原子を介する置換基を導入する反応としては、ジャーナルオブ アンチバイオティクス (Journal of Antibiotics) 54 (3), 257-277, 2001、シンセシス (Synthesis) (4), 595-600, 2001、特開平 5-271233 号公報、特開平 6-116272 号公報、特開平 11-310581 号公報、特開平 11-310582 号公報、特開 2000-198735 号公報および特開 2001-199889 号公報等が知られている。

25

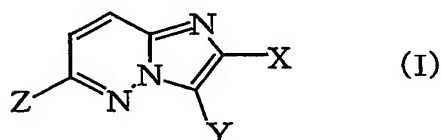
本発明は、除草剤の合成中間体として有用な、6 位に炭素原子を介する置換基を有するイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン 3-イルスルホンアミド誘導体の簡便且つ安価な製造法を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく6位に炭素原子を介する置換基を有するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホンアミド化合物の簡便且つ安価な製造法を見出すために長年鋭意研究を続けてきた結果、6位に脱離基を有するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体に遷移金属触媒存在下に有機金属化合物を反応させることにより6位に炭素原子を介する置換基を有するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体を、意外にも簡便な操作で収率良く導入できることを見出した。これらの知見に基づき更に鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

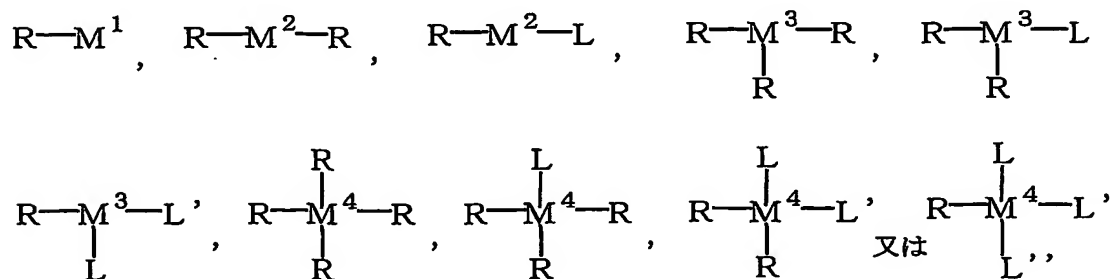
即ち、本発明は、

(1) 式 (I) :



[式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Yは水素原子または $\text{SO}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ低級アルキル基を示し、また、 R^1 と R^2 が互いに結合して隣接する窒素原子とともにヘテロ環を形成してもよい。) を、Zはハロゲン原子または SO_2R^3 (式中、 R^3 はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す。) を示す。] で表されるイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン化合物 (以下、化合物 (I) と称することがある。) と、

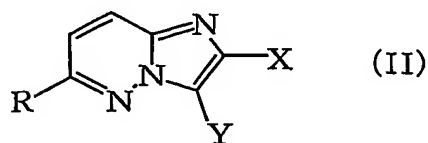
式:



[式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シク

ロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、 M^1 は1価の金属を、 M^2 は2価の金属を、 M^3 は3価の金属を、 M^4 は4価の金属を、L、L' および L'' は同一または異なっているいてもよく、アニオンを示す。〕で表される有機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応させることを特徴とする、

式 (I I) :



〔式中、X、Y、Rは上記と同意義を表す。〕で表される化合物（以下、化合物 (I I) と称することがある。）の製造法、

(2) 遷移金属触媒の金属がパラジウム、ニッケルまたは鉄である上記 (1) 記載の製造法、

(3) 遷移金属触媒の金属がニッケルである上記 (1) 記載の製造法、

(4) 有機金属化合物の金属がマグネシウムまたは亜鉛である上記 (1) 記載の製造法、

(5) Rが、低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基である上記 (1) 記載の製造法、

(6) XおよびZが塩素原子である上記 (1) 記載の製造法、

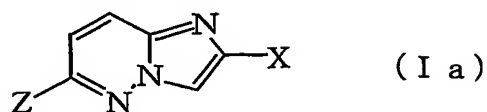
(7) Yが水素原子で、且つRが低級アルキル基である上記 (1) 記載の製造法、

(8) 有機金属化合物の金属がマグネシウムまたは亜鉛である上記 (3) 記載の製造法、

(9) 有機金属化合物がハロゲン化低級アルキルマグネシウムまたはハロゲン化低級アルキル亜鉛である上記 (8) 記載の製造法、

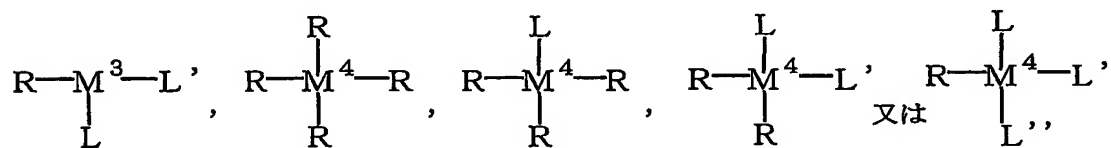
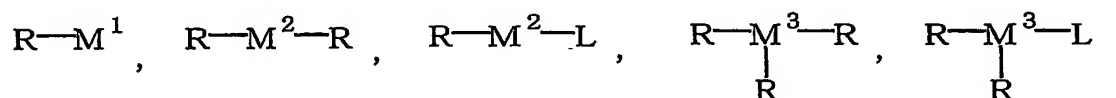
(10) 有機金属化合物がハロゲン化プロピルマグネシウムまたはハロゲン化プロピル亜鉛で、且つニッケル触媒が〔1, 3-ビス (ジフェニルホスフィン) プロパン〕ニッケル (II) ジクロリドまたはビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) ジクロリドである上記 (9) 記載の製造法、

(11) 式 (Ia) :

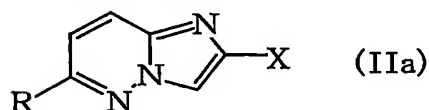


[式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Zはハロゲン原子または OSO_2R^3 (式中、 R^3 はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す。)を示す。] で表されるイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物 (以下、化合物 (Ia) と称することがある。) と、

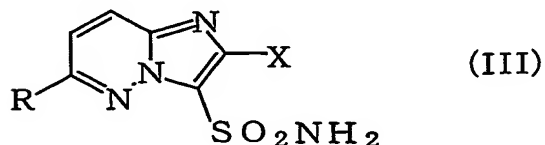
式:



[式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、 M^1 は1価の金属を、 M^2 は2価の金属を、 M^3 は3価の金属を、 M^4 は4価の金属を、L、L' および L'' は同一または異なってもよく、アニオンを示す。] で表される有機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応させて得られる式 (IIa) :

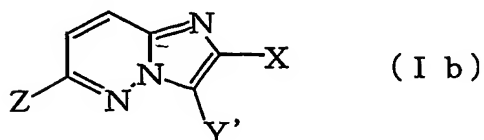


[式中、XおよびRは上記と同意義を表す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IIa) と称することがある。) をクロロスルホン酸でスルホン化し、続いてオキシ塩化リンでスルホニルクロリドに変換した後、アンモニアと反応させることを特徴とする式 (III) :



〔式中、XおよびRは上記と同意義を表す。〕で表されるスルホンアミド化合物
(以下、化合物 (I I I) と称することがある。) の製造法、および

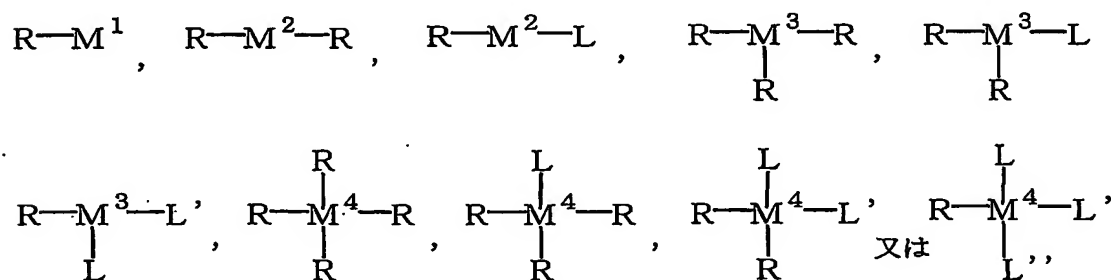
(12) 式 (I b) :



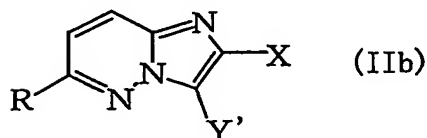
〔式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アル
キル基を、Y' は $\text{SO}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ低
級アルキル基を示し、また、 R^1 と R^2 が互いに結合して隣接する窒素原子とと
もにヘテロ環を形成してもよい。) を、Zはハロゲン原子または OSO_2R^3

(式中、 R^3 は、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級
アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す。) を示す。〕で表される
イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物 (以下、化合物 (I b) と称することが
ある。) と、

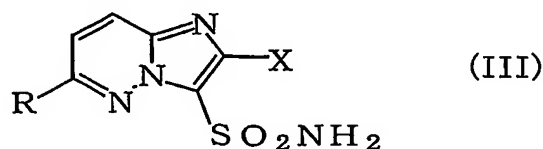
式:



〔式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シク
ロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、 M^1 は1価の金属
を、 M^2 は2価の金属を、 M^3 は3価の金属を、 M^4 は4価の金属を、L、L' お
よび L' ' は同一または異なってもよく、アニオンを示す。〕で表される有
機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応さ
せて得られる式 (I I b) :



〔式中、X、Y' およびRは上記と同意義を表す。〕で表される化合物（以下、化合物（I I b）と称することがある。）を酸またはアルカリ存在下で加水分解することを特徴とする式（I I I）：



〔式中、XおよびRは上記と同意義を表す。〕で表されるスルホンアミド化合物の製造法に関するものである。

発明を実施するための形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、低級アルキル基、低級アルケニル基および低級アルキニル基等における「低級」とは、これらのアルキル基等が1または2～6個の炭素原子、好ましくは、1または2～4個の炭素原子によって構成されていることをいう。例えば、直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基およびC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。また、「低級シクロアルキル基」とは、炭素数が3～7のC₃₋₇シクロアルキル基をいう。

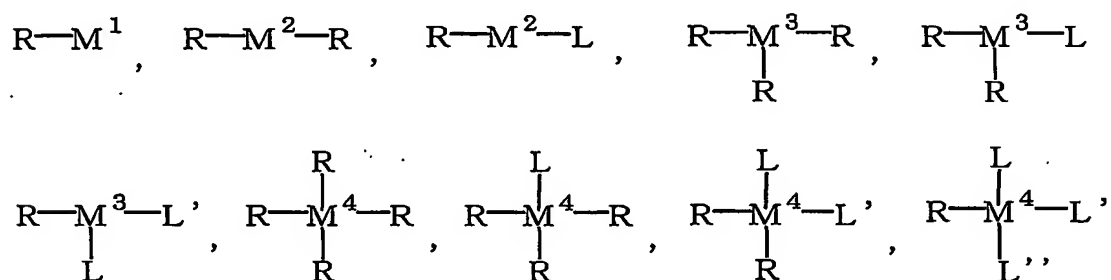
上記式（I）、（I a）および（I b）において、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、「ハロゲン原子」および「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」の「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。Xとして好ましい置換基としてはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

上記式（I）および（I b）において、YおよびY' における「SO₂N=C H-NR¹R²」のR¹およびR²がそれぞれ独立に低級アルキル基を表す場合の「低級アルキル基」としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブ

ロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、「R¹とR²が互いに結合して隣接する窒素原子とともにヘテロ環を形成」する場合の「ヘテロ環」としては、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環等の3ないし10員（好ましくは3ないし6員）の含窒素ヘテロ環が挙げられる。

上記式(I)、(I a)および(I b)において、Zにおける「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、「OSO₂R³」のR³における「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、「低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基」の「低級アルキル基」としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。Zとして好ましい置換基はハロゲン原子で、特に好ましい置換基は塩素原子および臭素原子である。

式：



で表される有機金属化合物および式(II)、(II a)、(II b)、(II I)において、Rにおける「低級アルキル基」および「低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基」の「低級アルキル基」としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、「低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基」の「低級シクロアルキル基」としては例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等のC₃₋₇シクロアルキル基が挙げられ、「低級アルケニル基」としては例えば、エテ

ニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基等の C_{2-6} アルケニル基が挙げられ、「低級アルキニル基」としては例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基等の C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。Rとして好ましい置換基はエチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基である。

上記有機金属化合物における1価の金属を表す M^1 としては例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、1価の銅等が挙げられ、2価の金属を表す M^2 としてはマグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、亜鉛、カドミウム、水銀、2価の銅、2価のランタノイド族金属等が挙げられ、3価の金属を表す M^3 としては例えば、ホウ素、アルミニウム、3価のランタノイド族金属等が挙げられ、4価の金属を表す M^4 としては例えば、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、チタン、ジルコニウム、セリウム等が挙げられる。好ましい金属としては1価または2価の金属で、特に好ましい金属はマグネシウムまたは亜鉛である。

上記有機金属化合物におけるL、L'またはL''で表されるアニオンとしては、それぞれ同一または異なっているいてもよく、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基等の C_{1-6} アルキル基、例えばアセテート基、トリフルオロアセテート基、ベンゾエート基等のカルボン酸アニオン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基等、或いはL、L'またはL''の2つが一緒になって例えばエチレングリコールまたはカテコール等のジオールのジアルコキシド等が挙げられるが、好ましいのはハロゲンである。

有機金属化合物として好ましいのは有機アルカリ金属化合物、有機アルカリ土類金属化合物、有機亜鉛化合物、有機銅化合物、有機ケイ素化合物および有機鉛化合物であるが、特に好ましいのはハロゲン化有機マグネシウムおよびハロゲン化有機亜鉛である。

有機金属化合物は通常、市販品を用いるか、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルケニルまたはハロゲン化アルキニル等のハロゲ

ン化合物と金属単体から調製して用いるが、入手容易な有機金属化合物と他の金属塩との金属交換反応によっても得ることができる。この様な例としては例えば、有機リチウム化合物または有機マグネシウム化合物と塩化亜鉛の反応による有機亜鉛化合物の調製、有機リチウム化合物または有機マグネシウム化合物と塩化チタンによる有機チタン化合物の調製、有機リチウム化合物または有機マグネシウム化合物と塩化セリウムによる有機セリウム化合物の調製、有機リチウム化合物または有機マグネシウム化合物と塩化銅による有機銅化合物の調製等が挙げられる。

また、有機金属化合物をハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルケニルまたはハロゲン化アルキニル等のハロゲン化合物と金属単体から、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン類とのカップリング反応の系内で発生させながら使用することも可能である。

遷移金属触媒としては遷移金属単体、遷移金属を担体に固定した触媒、遷移金属錯体、ポリマー化された遷移金属錯体またはマイクロカプセル等に固定化された遷移金属錯体等が挙げられ、遷移金属としては例えばチタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、白金、金等が挙げられるが、パラジウム、ニッケルまたは鉄が好ましく、特にニッケルが好ましい。

錯体の場合は配位子としては、例えばフッ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン等のハロゲンアニオン、シアノアニオン、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等のアルコキシアニオン、例えばアセテートアニオン、トリフルオロアセテートアニオン等のカルボン酸アニオン、例えばメタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、p-トルエンスルホナート等のスルホン酸アニオン、例えばアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、エチレンジアミン、トリエチルアミン、アニリン、N, N-ジメチルアニリン等のアミン類、ピリジン、2, 2'-ビピリジル、イミダゾール、例えばエタノールアミン、プロパノールアミン等のアミノアルコールのアルコキシド類、例えばトリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェ

ニルホスフィン、1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン等のホスフィン類、例えば2- (ジメチルアミノ) エチルジフェニルホスフィン等のアミノアルキルホスフィン類、例えばジフェニル (2-ヒドロキシエチル) ホスフィン等のヒドロキシアルキルホスフィンのアルコキシド類、一酸化炭素、エチレン、ブタジエン、シクロペンタジエニルアニオン、1, 5-シクロオクタジエン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセチルアセトナトアニオン、ジベンザールアセトン等が挙げられる。遷移金属錯体は、これらの配位子から選ばれる同一または異なっているいてもよい1~6個の配位子で構成される。

遷移金属錯体としては、例えばビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) ジクロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) ジブロミド、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジクロリド、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジブロミド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジブロミド、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] パラジウム (II) ジクロリド、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] パラジウム (II) ジブロミド、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムの様な配位子としてホスフィン類を含有するパラジウムまたはニッケル錯体、あるいは塩化鉄(II)、塩化鉄(III)または鉄(III)アセチルアセトナート等の鉄化合物が好ましく、特に好ましいのはビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) ジクロリド、[1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] ニッケル (II) ジクロリド、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジクロリドである。

遷移金属錯体は市販品、または公知の方法により調製したものを通常用いるが、遷移金属塩と配位子を別々に加えて遷移金属触媒を本カップリング反応の系内で発生させて用いることも可能である。この様な例として例えば、塩化ニッケルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、臭化ニッケルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、酢酸ニッケルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、塩化パラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、臭化パラジウムとトリフェニル

- ホスフィンの組み合わせ、酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、塩化ニッケルと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、臭化ニッケルと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、酢酸ニッケルと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、塩化パラジウムと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、臭化パラジウムと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、酢酸パラジウムと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの組み合わせ、塩化ニッケルと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ、臭化ニッケルと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ、酢酸ニッケルと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ、塩化パラジウムと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ、臭化パラジウムと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ、酢酸パラジウムと1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ等が挙げられる。
- 化合物(I)から化合物(II)を製造する際の反応は、無溶媒または溶媒で希釈して行なわれる。反応溶媒としては、例えば石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン[略号: THF]、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン[略号: DME]、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、例えばアセトン、エチルメチルケトン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒、例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド[略号: DMF]、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、スルホラン、二硫化炭素等の含イオウ溶媒、例えばニトロメタン、ニトロベンゼン等のニトロ化合物溶媒、例えば水、メタノール、エタノー

ル、プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール、エチレングリコール、フェノール、酢酸等のプロトン性溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒としては、炭化水素系溶媒またはエーテル系溶媒である。これらの溶媒は通常単独で用いられるが、任意の比率で混合して用いてもよい。

- 5 反応温度としては $-100^{\circ}\text{C}\sim 300^{\circ}\text{C}$ が挙げられるが、好ましくは $-50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、特に好ましいのは $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は10秒 \sim 500時間であるが、好ましくは1分 \sim 48時間で、特に好ましいのは10分 \sim 24時間である。

- 10 化合物(I)に対する有機金属化合物の使用比率は、0.5当量 \sim 10当量であるが、好ましくは0.8当量 \sim 3.0当量で、特に好ましいのは1.0当量 \sim 1.5当量である。

化合物(I)に対する遷移金属触媒の使用比率は、0.000001当量 \sim 10当量であるが、好ましくは0.00001当量 \sim 1当量で、特に好ましいのは0.0001当量 \sim 0.1当量である。

- 15 化合物(IIa)をクロロスルホン酸でスルホン化し、続いてオキシ塩化リンでスルホニルクロリドに変換した後、アンモニアと反応させて式(III)で表されるスルホンアミド化合物へ導く方法は、公知技術(特公平5-36439)に準じた方法で行なうことができる。

- 20 化合物(IIb)を加水分解して式(III)で表されるスルホンアミド化合物へ導く方法は、公知技術(プロテクティブ グループス イン オルガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 275頁)に準じた方法で行なうことができる。

- 25 本発明の反応は、化合物(I)のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン環の2位の置換基Xが塩素原子等のハロゲン原子である場合でも6位の置換基Zが選択的に置換されるという特徴を有している。また、公知技術で用いられた毒性が疑われているHMP T (ヘキサメチルホスホロトリアミド) やDMA (ジメチルアセトアミド)等のアミド系極性溶媒が無くても反応が進行するという特徴も有している。さらに、本発明の反応は、トルエン溶媒中でパラジウム触媒を使用する場合を除いて殆どの場合、氷冷 \sim 室温で進行し、公知技術に記載されているような加

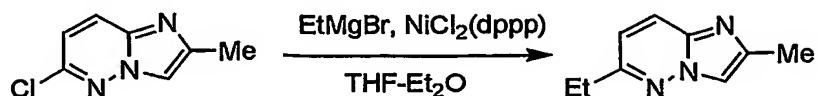
熱は必要としない。

実施例

以下に実施例、参考例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、これらに
5 限定解釈されるものではない。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける溶
出はTLC (Thin Layer Chromatograph、薄層クロマトグラフィー) による観察
下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社
製のキーゼルゲル60F254 (70~230メッシュ) を、展開溶媒としては
カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を、検出法としてUV検
10 出器またはヨウ素発色法を採用した。カラム用シリカゲルは同じメルク社製のキ
ーゼルゲル60 (70~230メッシュ) を用いた。展開溶媒として混合溶媒を
用いる場合に () 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。NMR (核磁
気共鳴) スペクトルはプロトンNMRを示し、内部基準としてテトラメチルシラ
ンを用いて、ブルカー (Bruker) AV-400 (400MHz) 型スペクトロメーター
15 で測定し、全 δ 値をppmで示した。下記参考例および実施例で用いる略号は、次
のような意義を有する。s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリプレット、
q: クアルテット、m: マルチプレット、dd: ダブルダブルレット、dt: ダブルトリ
プレット、dq: ダブルクアルテット、sept: セプテット (七重線)、br: ブロー
ド (幅広い)、brs: ブロードシングレット、ddd: ダブルダブルダブルレット、
20 ddt: ダブルダブルトリプレット、brd: ブロードダブルレット、brq: ブロードク
アルテット、J: カップリング定数、Hz: ヘルツ、Me: メチル基、Et: エチル基、
Pr: プロピル基、i-Pr: イソプロピル基、c-Pr: シクロプロピル基、Bu: ブチル
基、i-Bu: イソブチル基、dppp: 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパ
ン、PPh₃: トリフェニルホスフィン、CDCl₃: 重クロロホルム、DMSO-d₆: 重ジメ
25 チルスルホキシド、DMF: N, N-ジメチルホルムアミド、HPLC: 高速液体ク
ロマトグラフィー、%: 重量%、mp: 融点、また室温とあるのは15~25℃を
意味する。

実施例 1

6-エチル-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成



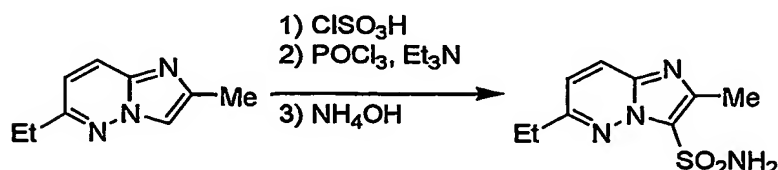
6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (5.00 g, 29.8 mmol)と [1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン] ニッケル(II)ジクロリド (0.08 g, 0.15 mmol)を乾燥エーテル (40 ml)-乾燥THF (20 ml)に懸濁し、氷冷下で攪拌しながらエチルマグネシウムブロミドエーテル溶液 (3M, 15 ml, 45 mmol)を5分間で滴下した(内温 10℃以下)。反応液を室温まで升温し、同温度で2時間、加熱還流下3時間攪拌した。反応液を攪拌しながら室温まで放冷し、水 (30 ml)を徐々に加えた。さらに室温で攪拌しながら濃塩酸で pH=5~6 くらいに調節した。有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した (70 ml × 2)。有機層を合して水洗した (250 ml × 3)。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル=2:1→1:1) で精製し、得られた粗オイルをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を淡紅色オイルとして得た。収量 1.32 g (27.4%)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.48 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=9.2 Hz)

IR (Neat, cm⁻¹): 2973, 2934, 2876, 1543, 1460, 1382, 1333, 1300, 1263, 1155, 1125, 1057, 1000, 820, 726, 699

実施例 2

6-エチル-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミドの合成



6-エチル-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (2.70 g, 16.7 mmol)を 1,2-ジクロロエタン (30 ml)に溶解し、室温で攪拌しながらクロロ

スルホン酸 (1.27 g, 18.5 mmol)を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応液を約70℃に下げた後、トリエチルアミン (2.38 g, 23.5 mmol)を1分間で滴下した。滴下終了後、反応液を加熱還流下で20分間攪拌した。その後、反応液を70℃くらいまで冷却し、オキシ塩化リン (3.86 g, 25.2 mmol)を1分間で滴下した。滴下終了後、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を約50℃まで放冷し、温水 (50℃程度) 50 mlに注ぎ入れた。これを5分間攪拌した後有機層を分取した。水層をクロロホルムで抽出した(50 ml ×2)。有機層を合して水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をアセトニトリル(40 ml)に溶解し、室温で攪拌しながら14規定アンモニア水(7 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水(150 ml)にあげ、濃塩酸を用いてpH=4くらいに調節すると結晶が生成したのでこれを濾取、水洗後減圧下で乾燥した。その後、結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン=9：1→4：1) で精製した。目的物を白色結晶として得た。収量1.8 g(44.7%)

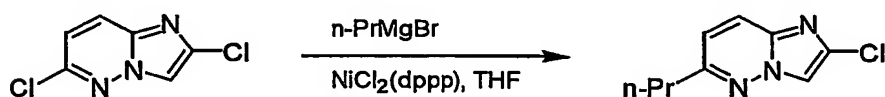
mp 215.0-215.5℃

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H,t,J=7.5 Hz), 2.57 (3H,s), 2.93 (2H,q,J=7.5 Hz), 7.39 (1H,d,J=9.3 Hz), 7.47 (2H,brs), 8.08 (1H,d,J=9.3 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3304, 3177, 3090, 1546, 1540, 1507, 1463, 1389, 1362, 1341, 1309, 1201, 1166, 1127, 1086, 1057, 959, 900, 9864, 824, 772, 686, 670, 652, 591, 525.

実施例 3

2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成



窒素気流下、テトラヒドロフラン(80.0 ml) に、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン(10.0 g, 53.2 mmol)、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジクロリド(0.43 g, 0.80 mmol)を加え氷冷下、n-プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(2M, 31.9 ml, 63.8 mmol)を60分かけてゆっくり滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、反応

混合液を室温まで戻し、室温下 2 時間攪拌した。反応混合物に冷水(700 ml)を加え、濃塩酸で酸性とした後、析出した固体をろ取し、不溶の固体を希塩酸、ついで水で洗浄した。一方、ろ液を酢酸エチルで抽出、抽出液を合し、希塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。濃縮残渣とろ取した固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：7）で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量 9.21 g(88.5%)

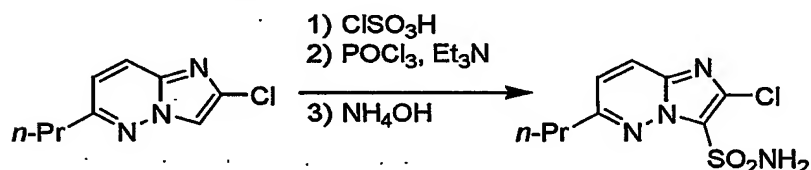
mp 73.9-80.0°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.01(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78(2H, m), 2.79(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.75(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.80(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3122, 1466, 1377, 1314, 1302.

実施例 4

2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-スルホンアミドの合成



200 ml ナスフラスコに、2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン(0.8 g, 4.1 mmol)およびジクロロエタン (10 ml)をいれ室温で攪拌し、クロロスルホン酸 (0.54 g, 4.5 mmol)を一気に加え、4 時間加熱還流下攪拌した。反応液を 70°C 付近まで冷却し、トリエチルアミン (0.5 g, 5 mmol)を一気に加え固体が溶解するまで攪拌した後、オキシ塩化リン (0.79 g, 5 mmol)を一気に加え、2 時間加熱還流下攪拌した。反応終了後、反応液を放冷し、水 (50 ml)を加えて有機相を分取した。有機相を飽和食塩水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣にアセトニトリル (10 ml)および 28%アンモニア水 (4 ml)をいれ、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、水 (100 ml)を加え、希塩酸で pH=2 位に調節し、生成している結晶を濾取、水およびクロロホルムで洗浄後、減圧下で乾燥して、目的物を淡褐色結晶として得た。収量 0.49 g(43.5%)

mp 174-5°C

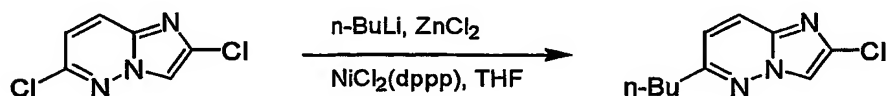
¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.82 (2H, brs), 8.19 (1H, d, J=9.4 Hz)

IR (Nujol, cm⁻¹): 3377, 3324, 3189, 1545, 1364, 1322, 1187, 1166, 821, 680, 597

5

実施例 5

6-n-ブチル-2-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成



塩化亜鉛(2.04 g, 15.0 mmol)を真空下、180°Cで2時間乾燥を行った後、室温まで冷却して無水テトラヒドロフラン(20.0 mL)を加えた。氷冷下、n-ブチルリチウム(1.6M, 9.0 mL, 14.4 mmol)を約30分間で滴下した後、氷冷下30分間攪拌を続けて塩化n-ブチル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液を調製した。一方、窒素雰囲気下2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン(1.88 g, 10.0 mmol)と [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル

(II) ジクロリド(0.16 g, 0.30 mmol)を無水テトラヒドロフラン(20.0 mL)に懸濁させた液を調製しておき、先に調製した塩化n-ブチル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液を3~6°Cを保ちながら30分間で滴下した。氷冷下15分間、室温下3時間攪拌した後、飽和食塩水に注ぎ希塩酸でpH 2とした。酢酸エチルで2回抽出した後、抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで脱水して減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン= 1 :

4) で精製して、目的物を淡黄色結晶として得た。収量2.03 g(96.8%)

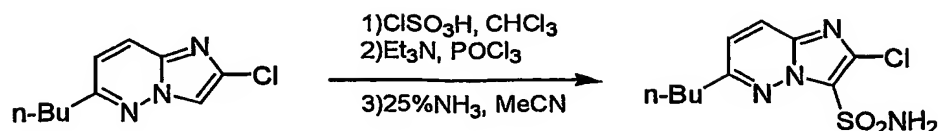
mp 61.0-63.0°C

¹H NMR (CDCl₃, δ): 0.96(3H, t, J=7.3 Hz), 1.41(2H, tq, J=7.5, 7.3 Hz), 1.73(2H, tt, J=7.8, 7.5 Hz), 2.81(2H, t, J=7.8 Hz), 6.96(1H, d, J=9.4 Hz), 7.74(1H, d, J=9.4 Hz), 7.79(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3115, 3061, 1545, 1466, 1378, 1326, 1276, 817.

実施例 6

6-n-ブチル-2-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルスルホンアミドの合成



6-n-ブチル-2-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(1.00 g, 4.77 mmol)をクロロホルム(10.0 mL)に溶かし室温下攪拌しながら、クロロスルホン酸(0.35 mL, 5.27 mmol)を滴下した。その混合物を5時間加熱還流したがTLCで原料残存を確認したのでクロロスルホン酸(0.35 mL, 5.27 mmol)を追加し更に4時間加熱還流を続けた。得られた懸濁液を室温まで放冷後、トリエチルアミン(2.50 mL, 17.9 mmol)とオキシ塩化リン(2.00 mL, 21.5 mmol)を加えて、再び4時間加熱還流を行った。室温まで冷やして水に注ぎクロロホルムで3回抽出した後、抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで脱水して減圧下濃縮し暗赤色液体3.24 gを得た。この液体をアセトニトリル(10.0 mL)に溶かして、25%アンモニア水(5.00 g, 73.5 mmol)をアセトニトリル(15.0 mL)に溶かした溶液に氷冷下滴下した。氷冷下30分間、室温下1時間攪拌を続けた後、アセトニトリルを減圧下留去した。残渣に希塩酸を加えpH2にした後、クロロホルムで2回抽出しクロロホルム層を合わせて無水硫酸マグネシウムで脱水して減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1→クロロホルム：エタノール=20：1)で精製して、目的化合物を白色結晶として得た。収量0.92 g(66.8%)

mp 165.5-166.5°C

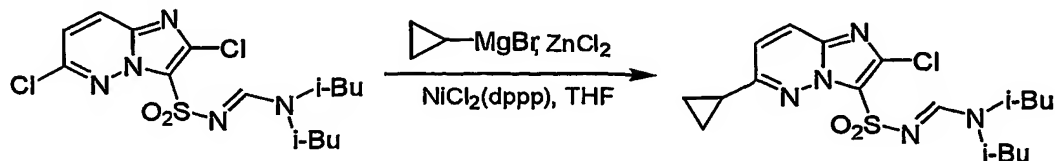
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.37(2H, tq, J=7.5, 7.3 Hz), 1.72(2H, tt, J=7.9, 7.5 Hz), 2.93(2H, t, J=7.9 Hz), 7.53(1H, d, J=9.4 Hz), 7.80(2H, s), 8.18(1H, d, J=9.4 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3412, 3360, 3287, 3197, 1546, 1464, 1376, 1321, 1172.

実施例 7

N'-(2-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

—3—イルスルホニル)—N, N—ジイソブチルホルムアミジンの合成



マグネシウム金属粉(0.27 g, 11.1 mmol)とヨウ素(5 mg)を混合し窒素雰囲気下、ドライヤーで加熱した後、室温まで戻し無水テトラヒドロフラン(15.0 mL)を加えた。この混合物を室温下撹拌しながら臭化シクロプロピル(1.33 g, 1.10 mmol)を28～33℃を保ちながら滴下した後、室温で30分間撹拌し続け淡黄灰色のシクロプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。一方、真空下180℃で4時間乾燥させた塩化亜鉛(1.50 g, 11.0 mmol)を窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン(10.0 mL)に溶かして氷—食塩バスで0℃以下を保ちながら、先に調製したシクロプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を滴下した。—10℃付近で15分間撹拌した後、得られた懸濁液に[1, 3—ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)ジクロリド(0.27 g, 0.50 mmol)を粉末のまま加え、続けてN'—(2, 6—ジクロロイミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イルスルホニル)—N, N—ジイソブチルホルムアミジン(2.03 g, 5.00 mmol)を無水テトラヒドロフラン(10.0 mL)に溶かした溶液を滴下した。—10℃で2時間、室温で16時間撹拌した後、飽和食塩水に注ぎ希塩酸でpH2にしてクロロホルムで4回抽出した。抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで脱水して減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1)で精製して、原料のN'—(2, 6—ジクロロイミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イルスルホニル)—N, N—ジイソブチルホルムアミジンを0.64 g(31.5%)回収すると共に、目的物を淡黄色結晶として得た。収量0.94 g(45.7%)

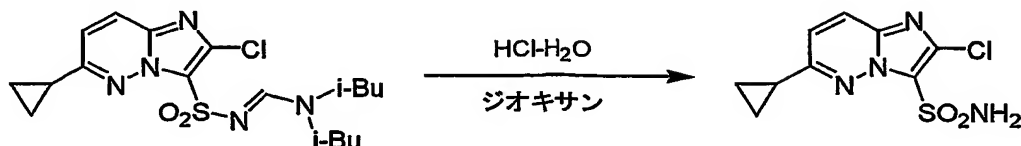
mp 154.0-160.0℃

¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.74(6H, d, J=6.7 Hz), 0.95(6H, d, J=6.7 Hz), 1.00-1.10(2H, m), 1.10-1.25(2H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.10-2.20(1H, m), 3.19(2H, d, J=7.5 Hz), 3.28(2H, d, J=7.5 Hz), 6.98(1H, d, J=9.4 Hz), 7.78(1H, d, J=9.4 Hz), 8.45(1H, s).

IR(Nujol) ν (cm^{-1}): 1613, 1464, 1334, 1318, 1143, 909, 859, 661.

実施例 8

2-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホンアミドの合成



N'-(2-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)-N,N-ジイソブチルホルムアミジン(0.93 g, 2.26 mmol)をジオキサン(9.00 mL)に溶かして100℃で攪拌しながら、36%濃塩酸(9.0 mL, 107 mmol)を滴下した。100~105℃で15時間加熱攪拌した後、室温まで放冷して結晶が出るまで減圧下濃縮した。残留物に水(30.0 mL)を注ぎ結晶を完全に析出させた後、ろ過して結晶を水洗、メタノール洗浄して、目的物を白色結晶として得た。収量0.31 g(50.4%)

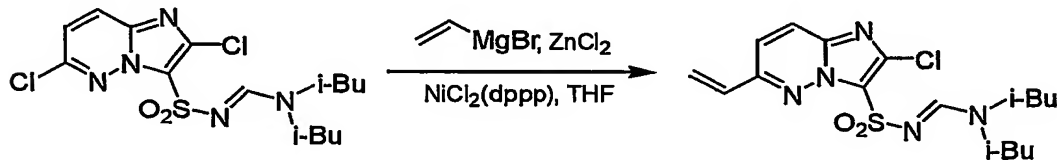
mp 194.0-196.0℃

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.10-1.25(4H, m), 2.30-2.45(1H, m), 7.36(1H, d, J=9.4 Hz), 7.78(2H, brs), 8.12(1H, d, J=9.4Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3348, 3247, 1553, 1468, 1455, 1358, 1316, 1170, 908, 825, 662.

実施例 9

N'-(2-クロロ-6-エチニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)-N,N-ジイソブチルホルムアミジンの合成



実施例 7 のシクロプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液の代わりに市販のビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を用い、[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)ジクロリド

を原料のN' - (2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンに対して3 mol%使用して同様の反応を行うことにより、目的化合物を淡黄色結晶として得た。収率 80.4%

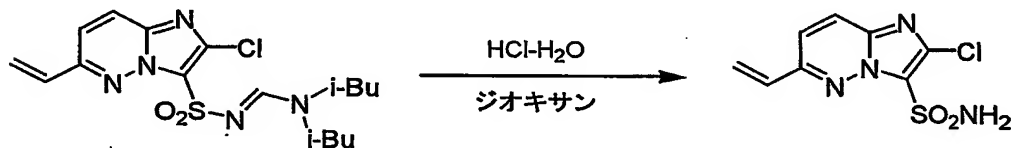
5 mp 194.0-198.0°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.71(6H, d, J=6.7 Hz), 0.94(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 3.17(2H, d, J=7.5 Hz), 3.26(2H, d, J=7.7 Hz), 5.77(1H, d, J=11.1 Hz), 6.16(1H, d, J=17.8 Hz), 6.82(1H, dd, J=17.8, 11.1 Hz), 7.46(1H, d, J=9.5 Hz), 7.89(1H, d, J=9.5 Hz), 8.50(1H, s).

10 IR(Nujol, cm⁻¹): 1614, 1456, 1350, 1319, 1145, 913, 859, 664, 612.

実施例 10

2-クロロ-6-エテニルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホンアミドの合成



15 実施例 8 のN' - (2-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンの代わりにN' - (2-クロロ-6-エテニルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンを用いて同様の反応を行った。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製して、目的物を白色結晶として得た。収率 42.1%

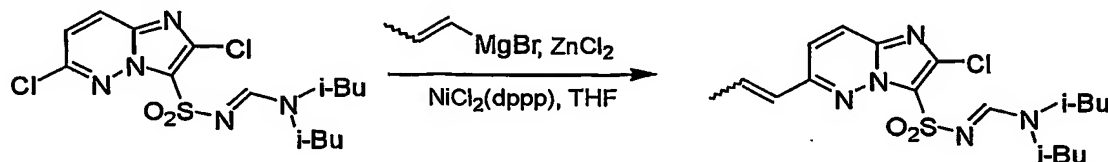
20 mp 229.0-233.0°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 5.87(1H, d, J=11.2 Hz), 6.50(1H, d, J=17.9 Hz), 6.86(1H, dd, J=17.9, 11.2 Hz), 7.89(2H, s), 7.96(1H, d, J=9.6 Hz), 8.26(1H, d, J=9.6 Hz).

25 IR(Nujol, cm⁻¹): 3316, 3183, 1466, 1368, 1321, 1167.

実施例 1 1

N' - (2-クロロ-6-(1-プロペニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンの合成



- 5 実施例 7 のシクロプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液の代わりに市販の 1-プロペニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を用い、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジクロリドを原料の N' - (2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンに対して 3
- 10 mol% 使用して同様の反応を行うことにより、E, Z 混合 (E : Z = 5 : 3) の目的化合物を淡黄色結晶として得た。収率 100%

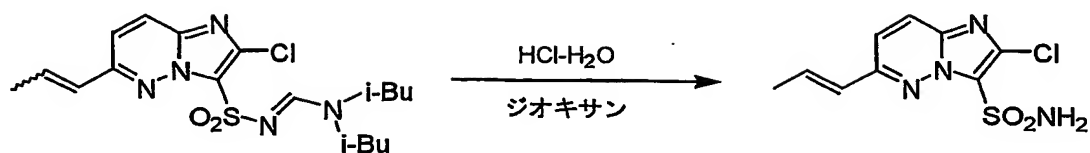
mp E, Z 混合物の為未測定。

- ¹H NMR(CDCl₃, δ): [E 体] 0.72(6H, d, J=6.6 Hz), 0.94(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 2.00(3H, dd, J=6.9, 1.5 Hz), 3.17(2H, d, J=7.6 Hz), 3.26(2H, d, J=7.7 Hz), 6.51(1H, dq, J=16.0, 1.5 Hz), 6.71(1H, dq, J=16.0, 6.9 Hz), 7.35(1H, d, J=9.5 Hz), 7.82(1H, d, J=9.5 Hz), 8.50(1H, s).
- 15 ¹H NMR(CDCl₃, δ): [Z 体] 0.72(6H, d, J=6.6 Hz), 0.92(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 2.21(3H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 3.12(2H, d, J=7.5 Hz), 3.25(2H, d, J=7.7 Hz), 6.23(1H, dq, J=11.9, 7.3 Hz), 6.40(1H, dq, J=11.9, 1.8 Hz), 7.19(1H, d, J=9.5 Hz), 7.85(1H, d, J=9.5 Hz), 8.43(1H, s).

- 20 IR(Nujol, cm⁻¹): 1609, 1456, 1351, 1319, 1144, 911.

実施例 1 2

- (E) - 2-クロロ-6-(1-プロペニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホンアミドの合成
- 25



実施例 8 の N' - (2-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジーン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンの代
 わりに E, Z 混合物の N' - (2-クロロ-6-(1-プロペニル) イミダゾ
 [1, 2-b] ピリダジーン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホル
 ムアミジンを用いて同様の反応を行った。得られた結晶をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製して、目的物を
 白色結晶として得た。収率 70.1%

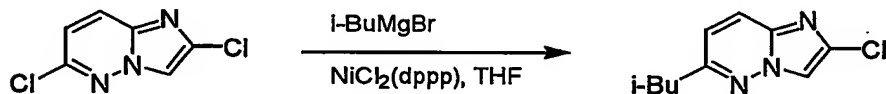
mp 225.0-229.0°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.98(3H, dd, $J=6.8, 1.7$ Hz), 6.71(1H, dq, $J=16.0, 1.7$
 Hz), 7.01(1H, dq, $J=16.0, 6.8$ Hz), 7.83(2H, s), 7.84(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.19(1H,
 d, $J=9.6$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3323, 3179, 1662, 1550, 1466, 1360, 1325, 1173.

実施例 13

2-クロロ-6-イソブチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成



実施例 3 の n-プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液の代
 わりにイソブチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を用いて同様
 の反応を行った。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸
 エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製して、目的物を淡黄色結晶として得た。収量
 1.27 g(60.6%)

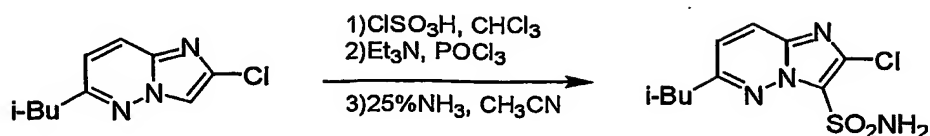
mp 71.0-72.5°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 0.98(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.09(1H, m), 2.68(2H, d, $J=7.3$ Hz),
 6.94(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.75(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.81(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3126, 3059, 1545, 1466, 1369, 1331, 1320, 1279, 803.

実施例 1 4

2-クロロ-6-イソブチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの3-イルスルホンアミドの合成



5 実施例 6 の 2-クロロ-6-n-ブチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの代わりに 2-クロロ-6-イソブチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを用いて同様の反応を行った。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製して、目的物を白色結晶として得た。収量 1.12 g (64.0%)

10 mp 168.0-169.5°C

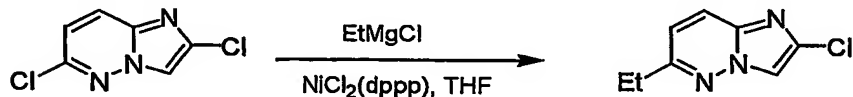
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93(6H, d, J=6.6 Hz), 2.14(1H, m), 2.82(2H, d, J=7.4 Hz), 7.51(1H, d, J=9.4 Hz), 7.80(2H, s), 8.19(1H, d, J=9.4 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3316, 3180, 3117, 1548, 1469, 1362, 1336, 1321, 1200, 1173, 849, 678.

15

実施例 1 5

2-クロロ-6-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの合成



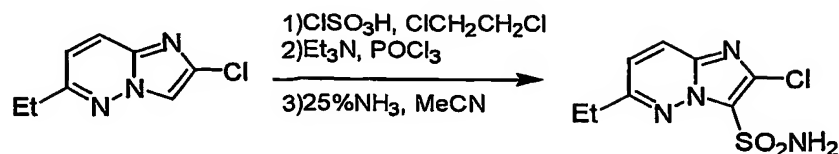
20 実施例 3 の n-プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液の代わりにエチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液を用いて同様の反応を行い、目的物を淡黄色結晶として得た。収率 66.2%

¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.35(3H, t, J=7.6 Hz), 2.85(2H, q, J=7.6 Hz), 6.97(1H, d, J=9.3 Hz), 7.75(1H, d, J=9.3 Hz), 7.80(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3121, 3058, 1544, 1471, 1318, 1280, 1262, 1189, 1142, 1121, 1059, 983, 953, 822.

実施例 1 6

2-クロロ-6-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを3-イルスルホンアミドの合成



- 5 実施例 4 の 2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの代わりに 2-クロロ-6-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを用いて同様の反応を行い、目的物を淡褐色結晶として得た。収率 74.1%

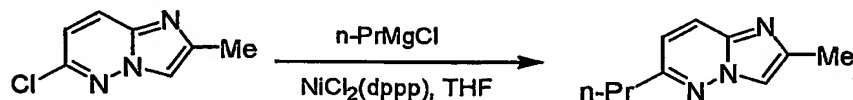
mp 204-205°C

- 10 ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.31(3H, t, J=7.6 Hz), 2.95(2H, q, J=7.6 Hz), 7.54(1H, d, J=9.4 Hz), 7.82(2H, brs), 8.19(1H, d, J=9.4 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3317, 3211, 1365, 1356, 1325, 1172, 829, 668.

実施例 1 7

2-メチル-6-n-プロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの合成



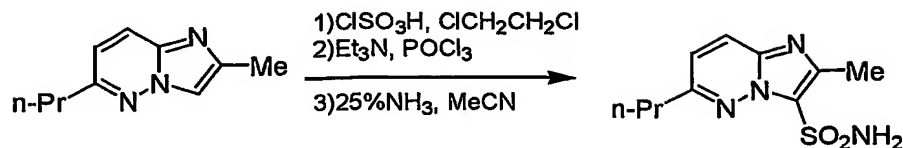
- 15 実施例 1 のエチルマグネシウムブロミドのエーテル溶液の代わりに n-プロピルマグネシウムクロリドのエーテル溶液を用い、溶媒をエーテルとテトラヒドロフランの混合溶媒からテトラヒドロフラン溶媒に代えて同様の反応を行い、目的物を淡赤色油状物として得た。収率 19.1%

- 20 ¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.00(3H, t, J=7.4 Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.48(3H, d, J=0.7 Hz), 2.77(2H, t, J=7.5 Hz), 6.85(1H, d, J=9.2 Hz), 7.66(1H, d, J=0.7 Hz), 7.72(1H, d, J=9.2 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 2961, 1541, 1464, 1326, 1296, 1153, 1124, 989, 816, 726.

実施例 1 8

2-メチル-6-n-プロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを3-イルスルホンアミドの合成



実施例4の2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの代わりに2-メチル-6-n-プロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを
5 用いて同様の反応を行い、目的物を淡褐色結晶として得た。収率14.6%

mp 178-179°C(dec.)

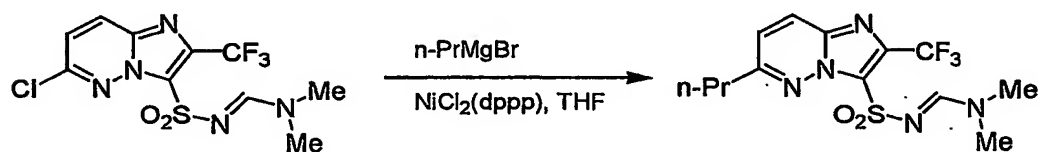
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.96(3H, t, J=7.3 Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.56(3H, s), 2.8-2.9(2H, m), 7.39(1H, d, J=9.3 Hz), 7.46(2H, brs), 8.08(1H, d, J=9.3 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3384, 3327, 1543, 1508, 1420, 1348, 1327, 1309, 1162, 827.

10

実施例19

N, N-ジメチル-N'-(6-n-プロピル-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)ホルムアミジンの合成



窒素気流下、N'-(6-クロロ-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)-N, N-ジメチルホルムアミジン
15 (1.00 g, 2.81 mmol)と[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)ジクロリド(0.076 g, 0.14 mmol)をテトラヒドロフラン(8.0 ml)に懸濁させた液を氷冷下攪拌しながら、臭化n-プロピル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液(0.5M, 8.43 ml, 4.22 mmol)を滴下した。氷冷下30分間、室温下4.5
20 時間攪拌した後、反応混合物を冷水にあげ、希塩酸で酸性とした。析出した固体をろ取し、希塩酸、ついで水で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=2:5)で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量0.62 g(60.7%)

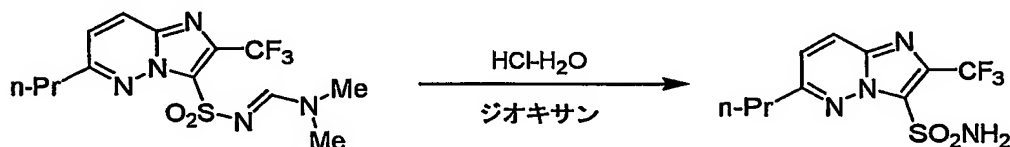
mp 219.3-220.4°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.95(3H, t, J=7.3 Hz), 1.71(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.7 Hz), 2.92(3H, s), 3.28(3H, s), 7.59(1H, d, J=9.5 Hz), 8.33(1H, d, J=9.5 Hz), 8.54(1H, s).

5 IR(Nujol, cm⁻¹): 1635, 1334, 1318, 1169, 1153, 920, 619.

実施例 20

6-n-プロピル-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジ
ン-3-イルスルホンアミドの合成



10 N, N-ジメチル-N'-(6-n-プロピル-2-トリフルオロメチルイミ
ダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)ホルムアミジン(0.30 g,
0.83 mmol)をジオキサン(10.0 ml)に溶解し、濃塩酸(5.0 ml)を加えて60°Cで2
時間、80°Cで2時間、90°Cで2時間撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、
濃縮残渣に水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH3とした。析出した固
15 体をろ取、水洗して目的物を白色結晶として得た。収量0.24 g(94.3%)

mp 151.0-151.7°C

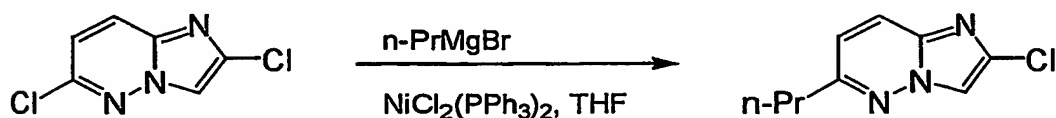
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97(3H, t, J=7.3 Hz), 1.78(2H, m), 2.96(2H, t, J=7.7 Hz), 7.62(1H, d, J=9.5 Hz), 7.97(2H, brs), 8.36(1H, d, J=9.5 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3356, 1550, 1465, 1373, 1362, 1322, 1199, 1179, 1151, 608.

20

実施例 21

2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンの合成

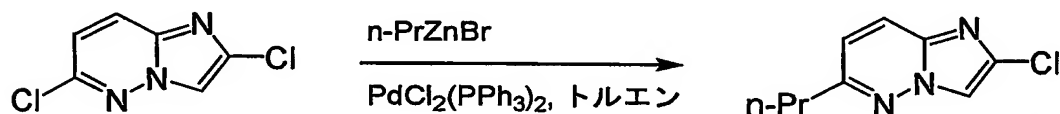


窒素気流下、テトラヒドロフラン(5.0 ml)に、2, 6-ジクロロイミダゾ[1,
2-b]ピリダジン(0.50 g, 2.66 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ニッ

ケル (II) ジクロリド(0.17 g, 0.27 mmol)を加え氷冷下、*n*-プロピルマグネシウムプロミドのテトラヒドロフラン溶液(2M, 1.99 ml, 3.99 mmol)を10分かけてゆっくり滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、反応混合液を室温まで戻し、室温下4時間攪拌した。反応混合物に冷水(50 ml)を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量0.21 g(40.4%)

実施例 2 2

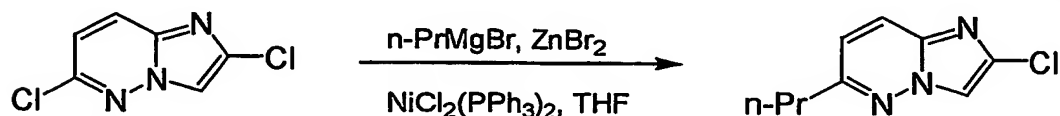
2-クロロ-6-*n*-プロピルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジンの合成



窒素気流下、臭化*n*-プロピル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液(0.5M, 7.98 ml, 3.99 mmol)をトルエン(5.0 ml)に希釈し、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン(0.50 g, 2.66 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド(0.19 g, 0.27 mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物に冷水(50 ml)を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量0.31 g(59.6%)

実施例 2 3

2-クロロ-6-*n*-プロピルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジンの合成

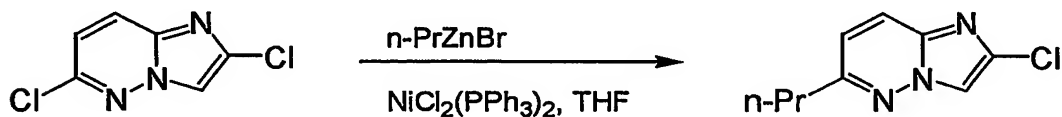


窒素気流下、テトラヒドロフラン(8.0 ml)に、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン(1.00 g, 5.32 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ニッ

ケル (II) ジクロリド(0.10 g, 0.16 mmol)、臭化亜鉛 (0.04 g, 0.16 mmol) を
 加え氷冷下、*n*-プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(2M,
 3.99 ml, 7.98 mmol)を10分かけてゆっくり滴下した。氷冷下、10分間攪拌
 後、反応混合液を室温まで戻し、室温下4時間攪拌した。反応混合物に冷水
 (100 ml)を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和食
 塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。得られた有
 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) で精製し、目的物を
 淡黄色結晶として得た。収量0.76 g(73.1%)

実施例 2 4

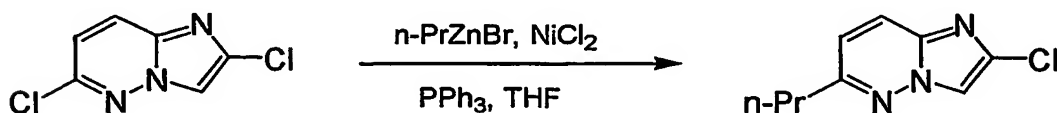
2-クロロ-6-*n*-プロピルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジンの合成



窒素気流下、テトラヒドロフラン(5.0 ml) に、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン(0.50 g, 2.66 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ニッ
 ケル (II) ジクロリド(0.17 g, 0.27 mmol)を加え氷冷下、臭化*n*-プロピル亜鉛
 のテトラヒドロフラン溶液(0.5M, 7.98 ml, 3.99 mmol)を10分かけてゆっくり
 滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、反応混合液を室温まで戻し、室温下2時間
 攪拌した。反応混合物に冷水(50 ml)を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチ
 ルで抽出し、希塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水
 の順で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮し
 た。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=
 3：7) で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量0.43 g(82.7%)

実施例 2 5

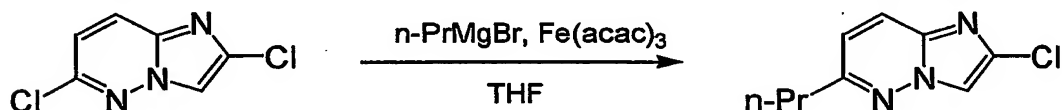
2-クロロ-6-*n*-プロピルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジンの合成



窒素気流下、テトラヒドロフラン(5.0 ml) に、無水塩化ニッケル (II) (0.036 g, 0.27 mmol)とトリフェニルホスフィン(0.15 g, 0.53 mmol)を加え室温下、1 時間攪拌した。この混合液に、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン(0.50 g, 2.66 mmol)を加え氷冷下、臭化n-プロピル亜鉛のテトラヒドロフ
 5 ラン溶液(0.5M, 7.98 ml, 3.99 mmol)を10分かけてゆっくり滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、反応混合液を室温まで戻し、室温下2時間攪拌した。反応混合物に冷水(50 ml)を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。濃縮残渣をシリカ
 10 ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) で精製し、目的物を白色結晶として得た。収量 0.46 g(88.5%)

実施例 26

2-クロロ-6-n-プロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成

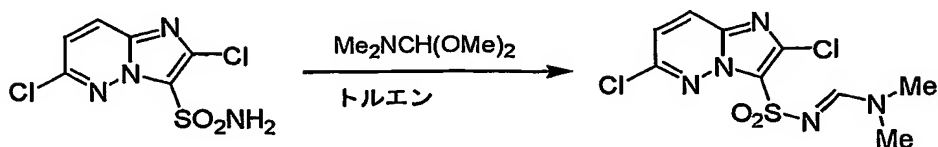


窒素気流下、テトラヒドロフラン(5.0 ml) に2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2
 15 -b] ピリダジン(0.50 g, 2.66 mmol)と鉄(III)アセチルアセトナート(0.094g, 0.27mmol)を加え0～10℃で攪拌しながら、n-プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(2M, 1.99 ml, 3.99 mmol)を13分かけて滴下した。氷冷下10分間攪拌後、反応混合液を室温まで戻し、室温下6時間攪拌した。反
 20 応混合物を氷水に注ぎ、濃塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) で精製し、目的物を淡黄色結晶として得た。収量 0.28 g(53.8%)

参考例 1

N' - (2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスル

ホニル) -N, N-ジメチルホルムアミジンの合成

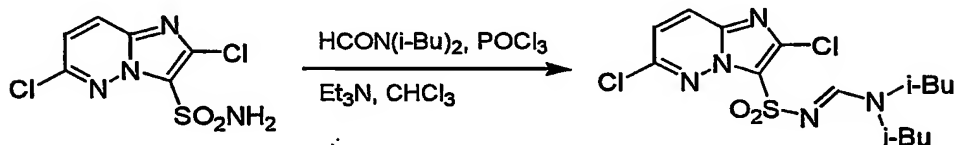


2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジーン-3-イルスルホンアミド(2.00 g, 6.22 mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1.80 ml, 13.5 mmol)をトルエン(20.0 ml)中で4時間加熱還流した。得られた反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮乾固して、目的物を淡黄褐色結晶として得た。収量2.36 g(100%)

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 2.94(3H, s), 3.26(3H, s), 7.71(1H, d, J=9.5 Hz), 8.34(1H, d, J=9.5 Hz), 8.43(1H, s).

参考例 2

N' - (2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジーン-3-イルスルホニル) -N, N-ジイソブチルホルムアミジンの合成



N, N-ジイソブチルホルムアミド(5.44 g, 34.5 mmol)をクロロホルム(25.0 mL)に溶かし氷-食塩バスで冷却しながら、オキシ塩化リン(3.22 mL, 34.5 mmol)を-2℃以下で滴下した。-2℃以下で30分間攪拌した後、2, 6-ジクロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジーン-3-イルスルホンアミド(6.15 g, 23.0 mmol)を加えた。-10℃で10分間攪拌した後、トリエチルアミン(19.3 mL, 138 mmol)を5℃以下を保ちながら20分間で滴下した。0℃以下で1時間、室温で1時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎクロロホルムで5回抽出した。抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで脱水し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1: 1) で精製して、目的物を淡黄色結晶として得た。収量5.58 g(59.6%)

mp 151.0-154.0℃

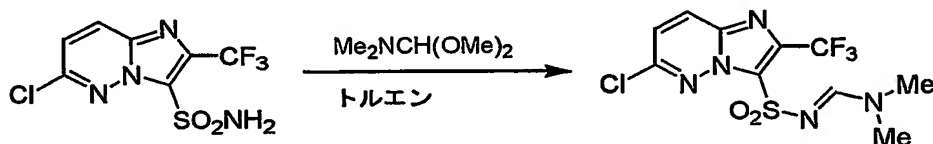
^1H NMR(CDCl_3 , δ): 0.76(6H, d, $J=6.7$ Hz), 0.97 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.90-2.10(2H, m), 3.23(2H, d, $J=7.6$ Hz), 3.28(2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.26(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.90(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.51(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1615, 1456, 1324, 1311, 1146, 910, 858, 654.

5

参考例 3

N' - (6-クロロ-2-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホン) -N, N-ジメチルホルムアミジンの合成



6-クロロ-2-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホンアミド(1.70 g, 5.65 mmol) をトルエン(10.0 ml)に懸濁させ、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(90%, 1.84 ml, 12.4 mmol) を加え、還流下3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え、結晶をろ取することにより目的物を褐色結晶として得た。収量1.96 g(97.4%)

10

mp 203.7-205.0°C

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.95(3H, s), 3.29(3H, s), 7.79(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.47(1H, s), 8.52(1H, d, $J=9.6$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1636, 1526, 1456, 1321, 1201, 1159, 1130, 1115, 922, 816, 628, 616.

15

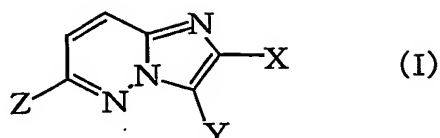
産業上の利用の可能性

本発明により、従来製造が困難であった6位に炭素原子を介する置換基を有するイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルスルホンアミドが簡便且つ安価に製造可能になり、これを用いたスルホン尿素系除草剤を大量製造できるようになった。

20

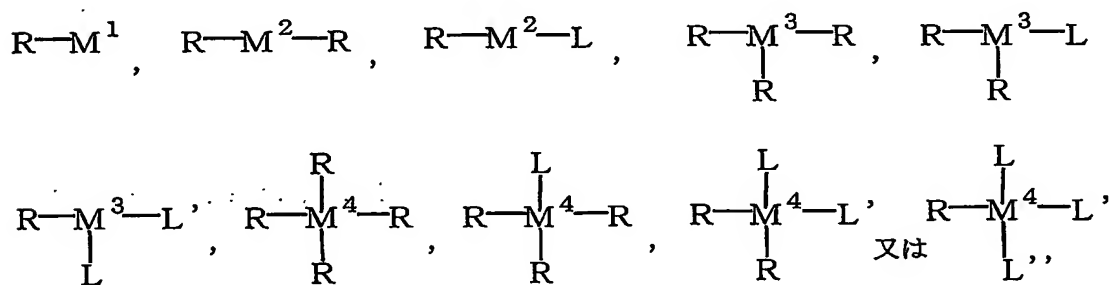
請求の範囲

1. 式 (I) :



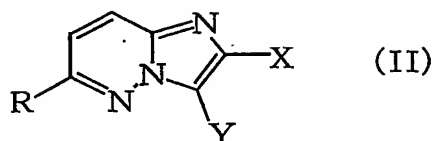
- 5 [式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Yは水素原子またはSO₂N=CH-NR¹R² (式中、R¹およびR²はそれぞれ低級アルキル基を示し、また、R¹とR²が互いに結合して隣接する窒素原子とともにヘテロ環を形成してもよい。) を、Zはハロゲン原子またはOSO₂R³ (式中、R³はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す。)を示す。]
- 10 されるイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物と、

式:



- 15 [式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、M¹は1価の金属を、M²は2価の金属を、M³は3価の金属を、M⁴は4価の金属を、L、L' およびL'' は同一または異なってもよく、アニオンを示す。]
- 20 される有機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応させることを特徴とする、

式 (II) :



[式中、X、Y、Rは上記と同意義を表す。] で表される化合物の製造法。

2. 遷移金属触媒の金属がパラジウム、ニッケルまたは鉄である請求項 1 記載の製造法。

5 3. 遷移金属触媒の金属がニッケルである請求項 1 記載の製造法。

4. 有機金属化合物の金属がマグネシウムまたは亜鉛である請求項 1 記載の製造法。

5. R が、低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基である請求項 1 記載の製造法。

10 6. X および Z が塩素原子である請求項 1 記載の製造法。

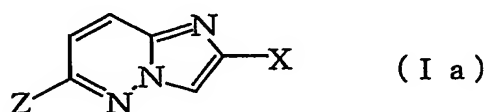
7. Y が水素原子で、且つ R が低級アルキル基である請求項 1 記載の製造法。

8. 有機金属化合物の金属がマグネシウムまたは亜鉛である請求項 3 記載の製造法。

15 9. 有機金属化合物がハロゲン化低級アルキルマグネシウムまたはハロゲン化低級アルキル亜鉛である請求項 8 記載の製造法。

10. 有機金属化合物がハロゲン化プロピルマグネシウムまたはハロゲン化プロピル亜鉛で、且つニッケル触媒が [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) ジクロリドまたはビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) ジクロリドである請求項 9 記載の製造法。

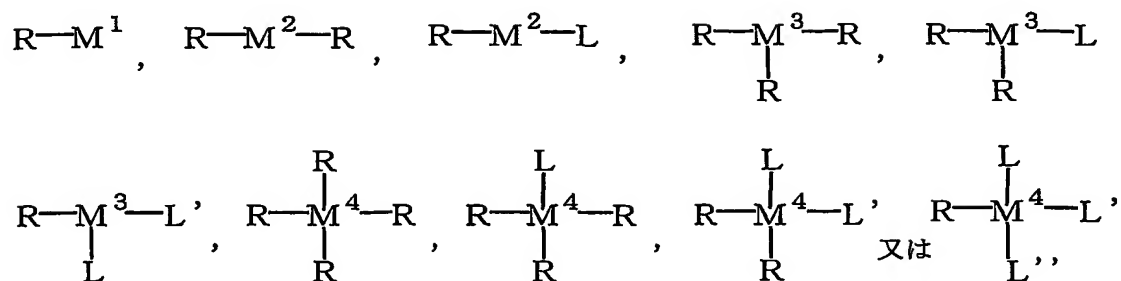
20 11. 式 (Ia) :



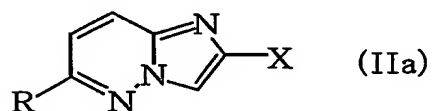
[式中、X はハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Z はハロゲン原子または OSO_2R^3 (式中、 R^3 はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい

フェニル基を示す。)を示す。)で表されるイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物と、

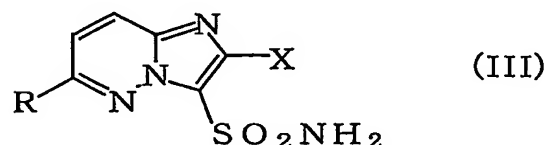
式：



- 5 〔式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、M¹は1価の金属を、M²は2価の金属を、M³は3価の金属を、M⁴は4価の金属を、L、L' およびL'' は同一または異なってもよく、アニオンを示す。〕で表される有機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応させて得られる式(II a) ；



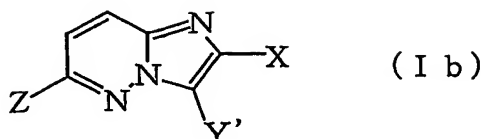
〔式中、XおよびRは上記と同意義を表す。〕で表される化合物をクロロスルホン酸でスルホン化し、続いてオキシ塩化リンでスルホニルクロリドに変換した後、アンモニアと反応させることを特徴とする式（III）：



- 15

〔式中、XおよびRは上記と同意義を表す。〕で表されるスルホンアミド化合物の製造法。

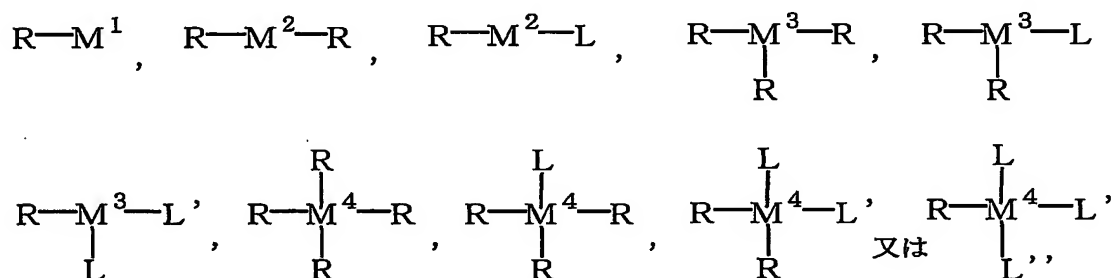
12. 式 (I b) :



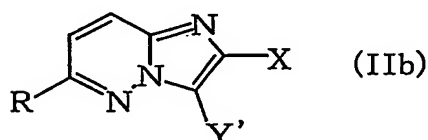
〔式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Y' は $\text{SO}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ低級アルキル基を示し、また、 R^1 と R^2 が互いに結合して隣接する窒素原子とともにヘテロ環を形成してもよい。) を、Zはハロゲン原子または OSO_2R^3

(式中、 R^3 は、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す。)を示す。〕で表されるイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン化合物と、

式：

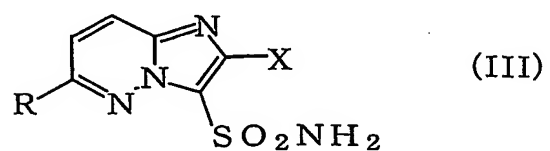


〔式中、Rは低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を、 M^1 は1価の金属を、 M^2 は2価の金属を、 M^3 は3価の金属を、 M^4 は4価の金属を、L、L' および L'' は同一または異なってもよく、アニオンを示す。〕で表される有機金属化合物から選ばれる1つ以上の化合物とを遷移金属触媒の存在下で反応させて得られる式 (IIb) :



〔式中、X、Y' およびRは上記と同意義を表す。〕で表される化合物を酸また

はアルカリ存在下で加水分解することを特徴とする式 (III) :



〔式中、XおよびRは上記と同意義を表す。〕で表されるスルホンアミド化合物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	MOURAD A.E. et al., "Methyl Imidazo. [1,2-b] pyridazine-2-carbamates and Related Compounds as Potential Antifilarial Agents", J.Heterocyclic Chem., Vol.29, pages 1583 to 1592, (1992), particularly, the compound 35	1-10 11,12
Y A	POLLAK A. et al., "Synthesys of pyridazine derivatives", Tetrahedron, Vol.24, No.6, pp2623-9, (1968)	1-10 11,12
Y A	WO 00/23450 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 April, 2000 (27.04.00), Particularly, "6. method for manufacture of the compound (I') or its salts", described on page 76 and there after. & AU 6227399 A & JP 12-191663 A & JP 12-191664 A & EP 1123936 A1	1-10 11,12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search
08 October, 2003 (08.10.03)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09003

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	ISHIKAWA, T. et al., "Studies on Anti-MRSA Parenteral Cephalosporins", THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, Vol.54, No.3, pages 257 to 277, (2001), particularly, the processes from the compound 38 to 40, (page 263)	1-10 11, 12
A	JP 1-316379 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 December, 1989 (21.12.89), (Family: none)	11
E, X	WO 03/061388 A1 (Sumika Takeda Noyaku Kabushiki Kaisha), 31 July, 2003 (31.07.03), Referential Example (Family: none)	1-12
A	SATO K., et al., "REACTIVITY OF IMIDAZO [1,2-b], PYRIDAZINE 1-OXIDE", HETEROCYCLES Vol.10, pages 269 to 276, (1978)	1-12

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/09003

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	MOURAD A. E., 他, "Methyl Imidazo[1,2-b]pyridazine-2-carbamates and Related Compounds as Potential Antifilarial Agents", J. Heterocyclic Chem. vol.29 pp1583-1592 (1992) 特に、化合物番号35の化合物	1-10 11, 12
Y A	POLLAK A., 他, "Synthesys of pyridazine derivatives", Tetrahedron Vol. 24 No. 6 pp2623-9 (1968)	1-10 11, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 10. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 00/23450 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 04. 27 特に、第76頁～『6. 化合物 (I') またはその塩の製造法について』 & AU 6227399 A & JP 12-191663 A & JP 12-191664 A & EP 1123936 A1	1-10 11, 12
Y A	ISHIKAWA T., 他, "Studies on Anti-MRSA Parenteral Cephalosporins", THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS Vol. 54 No. 3 pp257-277 (2001) 特に、化合物38から化合物40への工程 (第263頁)	1-10 11, 12
A	JP 1-316379 A (武田薬品工業株式会社) 1989. 12. 21 (ファミリーなし)	11
EX	WO 03/061388 A1 (住化武田農薬株式会社) 2003. 07. 31 参考例 (ファミリーなし)	1-12
A	SATO K., 他, "REACTIVITY OF IMIDAZO[1,2-b]PYRIDAZINE 1-OXIDE", HETEROCYCLES Vol. 10 pp269-276 (1978)	1-12